Untersuchungen über die Bildungsstätte der Ätherschwefelsäure im Tierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Großherzoglich Badischen Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg.

vorgelegt von

Fritz Lade
aus Wiesbaden.

Straßburg
Verlag von Karl J. Trübner
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. **H. Kossel.**

Referent:
Geh. Rat **Krehl.**

1912.

Separat-Abdruck aus
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 79.

M. DuMont Schauberg, Strassburg.

Untersuchungen über die Bildungsstätte der Ätherschwefelsäure im Tierkörper.

Von

Fritz Lade.

(Aus der medizinischen Klinik Heidelberg, Direktor: Geh. Rat Krehl.)

Die Frage nach der Bildungsstätte der Ätherschwefelsäuren ist schon seit einigen Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Bearbeitungen. Schon Voit[1]) hat 1860 zum ersten Male festgestellt, daß sich nicht aller Schwefel im Harn als Alkalischwefelsäure vorfindet. Baumann[2]) entdeckte 1875 die Ätherschwefelsäuren, deren «kohlenstoffhaltige Atomkomplexe» ihm aber noch nicht näher bekannt waren. Aufschluß darüber brachte ihm gleich das nächste Jahr,[3]) als er in diesen organischen Atomkomplexen Spaltprodukte des Eiweißes und zwar Phenol und Skatol entdeckte, dem sich später Indol[4]) und Kresol[5]) zugesellte. Zugleich warf Baumann die Frage nach dem Ort der Ätherschwefelsäurebildung auf. Zunächst allerdings ohne erfolgreiche Lösung, da man zuerst erforschen mußte, wo und unter welchen Umständen diese tiefen Spaltprodukte des Eiweißes entstehen.

Im selben Jahre kam Salkowski[6]) zum Schlusse, daß im Körper das Eiweiß ebenso in diese Spaltprodukte zerfallen kann, wie bei der «identischen» Fäulnis, und Indikanausscheidung bei hungerndem Hunde

---

[1]) Bischoff u. Voit, «Die Gesetze der Ernährung der Fleischfresser», 1860.

[2]) Baumann, «Über gepaarte Schwefelsäure im Harn». Pflügers Arch., Bd. 12, S. 69.

[3]) Baumann, ibid., Bd. XIII, S. 285.

[4]) Baumann u. Brieger, Diese Zeitschrift, Bd. 3, S. 254; Brieger, ibid., S. 134.

[5]) Ibid.

[6]) Salkowski, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, S. 138.

führte ihn sogar zur Meinung, daß auch das Körpereiweiß durch Fermentwirkung in dem Gewebe unabhängig von Verdauungsvorgängen zerfallen könne. Er hielt auch noch daran fest,[1]) als Kühne und Nencki[2]) fanden, daß Eiweißfäulnis an Anwesenheit von Bakterien geknüpft sei. Es beobachteten ja auch Hoppe-Seyler[3]) und Koukol Yasnopolsk[4]) Eiweißfäulnis bei Transsudaten in zugeschmolzenen Röhrchen und bei Muskeln, die, wie sie glaubten, unter Vermeidung von Luftzutritt aufbewahrt waren. Salkowski befand sich hierbei nur in Übereinstimmung mit Forschern wie Billroth und Tiegel, welche auf Grund ihrer Untersuchungen glaubten, das Gewebe des Tierkörpers enthalte entwicklungsfähige Bakterienkeime. Erst als durch Arbeiten von Meißner,[5]) Zahn[6]) und Hauser[7]) erwiesen wurde, daß im gesunden Organismus nur der Darm, höchstens dessen nächste Umgebung Bakterien bergen, kam Salkowski[8]) 1886 zur Überzeugung, die Eiweißspaltprodukte würden im Darm gebildet, und bestätigte so die ein Jahr zuvor von Baumann[9]) ausgesprochene Ansicht. Baumann kam zu dieser Anschauung auf Grund eines übereinstimmenden Befundes bei zwei Fällen von Dünndarmfisteln, von denen einen[10]) er selbst, einen Ewald[11]) beobachteten. Hierbei trat nämlich nach Verschluß der Fistel die vorher sistierte Ausscheidung der Spaltprodukte sofort wieder ein. Es mußte nun nach der jeweiligen Bildungsmöglichkeit dieser Eiweißspaltprodukte im Darm die Ätherschwefelsäureausscheidung schwanken. Tatsächlich konnten dies auch zahlreiche klinische Beobachtungen bestätigen, sodaß bald darauf die Ausscheidungsgröße als Maßstab der Darmfäulnis angesehen wurde. Diese Ansicht, vertreten von

---

[1]) Salkowski, Über die Bildung des Indols im Tierkörper. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. zu Berlin, Bd. 9, S. 408, «mag das Indol im Darmkanal durch Bakterien entstehen oder . . . soviel ist sicher, daß in den Geweben selbst Indol entsteht».

[2]) Pflügers Arch., Bd. 12, S. 78.

[3]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, S. 138.

[4]) Tübinger med. chem. Untersuch., S. 565.

[5]) Rosenbach, Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 13, S. 344.

[6]) Zahn, Virchows Arch., Bd. 95, S. 95.

[7]) Hauser, Arch. f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 20, S. 162.

[8]) Salkowski, Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 265.

[9]) Baumann, Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 123. «Alle Ätherschwefelsäuren des Harns fleischfressender Tiere entstehen unter normalen Verhältnissen im Organismus aus Substanzen, welche nur im Darm und ausschließlich durch die Fäulnis in demselben gebildet werden.»

[10]) Ibid.

[11]) Ewald, Virchows Arch., Bd. 75, S. 409. «Es ist unzulässig, eine andere Quelle des Indikans und Phenols als den unteren Darmabschnitt anzunehmen.»

Forschern wie Baumann, Biernacki,[1]) Rovighi,[2]) Matteoda[3]) usw., finden wir auch heute in den physiologischen Lehrbüchern.

Schon 1872 fand Jaffé[4]) eine Vermehrung der Indoxylverbindungen bei Dünndarmerkrankungen und Abnahme bei Dysenterie, pathologischen Zuständen des Dickdarms, Magens und Duodenums. Senator[5]) berichtete 1877 über eine Zunahme der Ausscheidung bei einer Reihe chronischer Krankheiten, deren Zahl de Vries[6]) und Henninge[7]) erheblich vermehrten. Ebenso hatten Salkowski[8]) und Brieger[9]) und andere[10]) ähnliche Befunde erhoben. Hoppe-Seyler[11]) faßte diese Beobachtungen zusammen in dem Satze: «Die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren geht parallel mit Steigerung aller Prozesse, welche die Dünndarmverdauung ändern», was in demselben Jahre noch Kast und Baas[12]) bestätigten. Ähnlich hatte das früher v. d. Velden[13]) ausgedrückt mit den Worten: «Steigerung beruht auf vermehrter Einführung von Körpern, die als Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden, und auf Herbeiführung solcher Verhältnisse, die die Bildung begünstigen».

Daraufhin war man bestrebt, durch Nahrungsänderung einen Einfluß auszuüben, und Matteoda[14]) fand vermindernde Wirkung der Milch auf die Ätherschwefelsäureausscheidung. Ob hierbei dem Milchzucker, der Milchsäure, dem Casein oder einer Bakterienwirkung die Hauptrolle zuzuschreiben ist, entscheidet er nicht.

Hirschler,[15]) der außer- und innerhalb des Organismus Versuche mit Rohzucker, Stärke, Dextrin, Glycerin und Milchsäure anstellte, empfiehlt Beigabe von Kohlenhydraten zur Begegnung zu heftiger Darmfäulnis.

Biernacki[16]) dagegen stimmte nach einer Reihe von Versuchen mit verschiedenen Diätformen der günstigen Kohlenhydrateinwirkung nicht bei,

---

[1]) Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, S. 881 u. 898.
[2]) Diese Zeitschrift, Bd. 16, S. 19.
[3]) Matteoda, Genf, Diss., 1894.
[4]) Jaffé, Zentralbl. f. med. Wissensch., 1872, Nr. 1, S. 31 u. 32.
[5]) Senator, ibid., 1877, Nr. 20—22.
[6]) de Vries, Kiel, Diss., 1877.
[7]) Henninge, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, S. 271.
[8]) Salkowski, Zentralbl. f. med. Wissensch., Bd. 14, S. 818.
[9]) Brieger, Diese Zeitschrift, Bd. 2, S. 241.
[10]) Ortweiler, Mitteil. d. Würzburger med. Klinik, Bd. 11, S. 153. Müller, ibid., S. 342.
[11]) Hoppe-Seyler, Diese Zeitschrift, Bd. 12, S. 1.
[12]) Kast u. Baas, Münch. med. Wochenschr., 1888, S. 4.
[13]) R. v. d. Velden, Virchows Arch., Bd. 70, S. 343.
[14]) Matteoda, Genf, Diss., 1894.
[15]) Hirschler, Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 306.
[16]) Biernacki, Zentralbl. f. med. Wissensch., 1890, S. 881.

während wieder Winternitz[1]) und Krauß[2]) der Ansicht Hirschlers beipflichten.

Von anderen Nahrungsmitteln sahen Rovighi[3]) und Schmitz[4]) namentlich bei Kefyr und Käse günstigen Erfolg.

Da man ja bei allen Ernährungsversuchen eine Verminderung der Darmfäulnis herbeiführen wollte, lag der Gedanke, die Desinfektionsstoffe daraufhin zu prüfen, nahe. Die Ergebnisse bei Erforschung der im Körper gebildeten Stoffe, wie Galle und Salzsäure, waren nicht eindeutig.

Entgegen einer großen Reihe von Arbeiten teils experimenteller,[5]) teils klinischer[6]) Art, die für eine fäulnishemmende Wirkung der Galle sprechen, kommen neuere Autoren[7]) entsprechend Voits[8]) alter Anschauung dazu, daß der Galle keine desinfizierende Kraft innewohnt.

Eindeutiger sind die Forschungsergebnisse in bezug auf die Salzsäurewirkung des Magensaftes. Kast[9]) und Wasbutzki[10]) schreiben ihr eine wachstumseinschränkende Wirkung auf die Darmbakterien zu und Biernacki[11]) findet bei einem durch chronische Nephritis verminderten Magensalzsäuregehalt eine Steigerung der Ätherschwefelsäure, die auf Salzsäuregabe jedesmal schwand. In demselben Sinne verringerte Schmitz[12]) durch Salzsäureeinnahme seinen eigenen Ätherschwefelsäuregehalt im Harn. Umgekehrt begünstigten Stadelmann[13]) durch Alkalidarreichung und der daraus folgenden Neutralisation der Magensalzsäure, sowie Mester[14]) durch Verfütterung entchlorten Fleisches die Darmfäulnis. Nur v. Noorden[15])

---

[1]) Winternitz, Diese Zeitschrift, Bd. 16, S. 460.

[2]) Krauss, ibid., Bd. 18, S. 167.

[3]) Rovighi, Diese Zeitschrift, Bd. 16, S. 19.

[4]) Schmitz, ibid., Bd. 19, S. 378.

[5]) Röhmann, Pflügers Arch., Bd. 29, S. 509. — Maly, im Handb. d. Phys. v. L. Herrmann, Bd. 5, S. 185. — Limbourg, Diese Zeitschrift, Bd. 13, S. 197. — Müller, Zentralbl. f. med. Wissensch., 1890, Nr. 49—50.

[6]) Bidder u. Schmidt, Verdauungssäfte und Stoffwechsel, Leipzig 1852. — Biernacki, Zentralbl. f. med. Wissensch., 1890, S. 881.

[7]) Ernst, Diese Zeitschrift, Bd. 16, S. 205.

[8]) Voit, Bedeutung der Galle für die Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darmkanal, Stuttgart 1882.

[9]) Kast, Festschr., Hamburg 1889, Über die quantitative Bemessung der antiseptischen Leistungen des Magensaftes.

[10]) Wasbutzki, Arch. f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 26.

[11]) Biernacki, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1890, S. 898.

[12]) Schmitz, Diese Zeitschrift, Bd. 19, S. 401.

[13]) Stadelmann, IX. Kongr. f. innere Med., 1890.

[14]) Mester, Habilitationtschrift, Breslau 1893.

[15]) v. Noorden, Zeitschr. f. klin. Med., 1890, Bd. 17, S. 532.

sprach anfangs der Magensalzsäure jede desinfizierende Kraft außerhalb des Magens, insbesondere im Darm, absolut ab. Später[1]) behauptet er nur noch, «sie habe wenig Einfluß auf die Fäulnis». Mester[2]) hält Noordens Ansicht für nicht berechtigt und erklärt die Beziehungen so: «Die Darmfäulnis ist normal bedingt durch die größtenteils gleichzeitig mit der Nahrung in den Darm gelangten Fäulnisbakterien, im Intensitätsgrade reguliert durch die Magensalzsäure. Demgemäß Zunahme bei Ausfall der Salzsäure, die dann besonders evident zutage tritt, wenn faules Fleisch als Nahrung dient, während bei normalem Säuregehalt des Magensaftes selbst innerhalb weiter Grenzen derartige Ungleichheiten in der Qualität der Nahrungsmittel ohne Einfluß auf Darmfäulnis bleiben.»

Zur Unterstützung der im Körper gebildeten desinfizierenden Stoffe wurden verschiedene Versuche mit Medikamenten angestellt. Namentlich mit der Kalomelwirkung, die Baumann[3]) wie Wassilieff[4]) als stark darmdesinfizierend bezeichneten, beschäftigten sich einige Autoren wie Morax[5]) und Steiff.[6]) Beide kamen zu demselben Schlusse, daß nämlich therapeutisch die Desinfektionswirkung des Kalomels nicht in Frage käme, wegen der dazu benötigten zu großen Dosis. Eher seine Wirkung als Laxans käme in Betracht, meint Morax. Mithin wirkt es auf gleiche Art wie Karlsbader und Marienbader Salz, deren bessernden Einfluß auf die Darmfäulnis neben anderen Stoffen wie Terpenen, Kampfer, Tannin usw. Rovighi[7]) fand. Seine Befunde bei Terpenen und Kampfer bestätigten frühere Resultate von v. d. Velden[8]) und Steiff.

Alle diese Untersuchungen beruhen auf der Annahme, daß eine bestimmte und zwar immer die gleiche Beziehung zwischen Darmfäulnis und Ätherschwefelsäureausscheidung besteht, d. h. daß bei jeder Änderung der Darmfäulnis eine ihr entsprechende gleichlaufende Schwankung in der Ätherschwefelsäureausscheidung im Harn eintritt. Irgend welche genauere Vorstellungen von der Art und dem Ort der Synthese waren dabei nicht vorhanden.

Als erster warf Baumann die Frage auf, nach dem Orte der Bildung und erklärt in seiner Arbeit:[9]) «Über gepaarte

[1]) v. Noorden, Lehrb. d. Path. d. Stoffwechsels, 1893, S. 245.
[2]) Mester, Zeitschr. f. klin. Med, Bd. 24, S. 441.
[3]) Baumann, Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 123.
[4]) Wassilieff, Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 112.
[5]) Morax, Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 318.
[6]) Steiff, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 16, S. 311.
[7]) Rovighi, Diese Zeitschrift, Bd. 16, S. 19.
[8]) v. d. Velden, Virchows Arch., Bd. 70, S. 343.
[9]) Baumann, Pflügers Arch., Bd. 13, S. 285.

Schwefelsäure im Organismus, ob der Ort in der Leber, Niere oder Blut sei, wäre noch unentschieden.» Später findet er zusammen mit Christiani,[1]) «daß die Niere jedenfalls der ausschließliche Ort der Phenolschwefelsäurebildung im Tierkörper nicht ist».

W. Kochs[2]) zerkleinerte die einzelnen Organe und fügte dem Organbrei Blut derselben Tierart zu, dann digerierte er das Gemenge nach Zusatz von Phenol und schwefelsaurem Natrium im Luftstrom bei 8° oder 12° oder Körpertemperatur. Bei derartig verarbeiteter Leber, Niere, Pankreas und Muskel konnte er eine Synthese von Phenol und Schwefelsäure nachweisen, nicht so bei Thymus.

Bongers[3]) vermutet in der Niere den Sitz der Synthese, äußert sich aber nicht bestimmt. Krawkow[4]) kommt nach einer größeren Versuchsreihe an Gallenfistelhunden zu dem sehr bestimmten Schlusse, «es ist auszuschließen, daß außer dem Darm auch andere Quellen der Entstehung der Ätherschwefelsäure im Organismus vorhanden sind», Krawkow unterband bei Hunden im Hungerzustande den Gallengang. Neben Gewichtsabnahme fand er gesteigerte Stickstoffausscheidung im wesentlichen durch Harnstoff und namentlich Harnsäure bedingt. Die absolute Quantität der Ätherschwefelsäure blieb fast unverändert, während eine Vermehrung der präformierten Schwefelsäure auftrat. Daraus zog er den soeben erwähnten Schluß. Der Leber schreibt er eine absorbierende und so eine dem Körper erhaltende Wirkung in bezug auf höchst wichtige stickstoffhaltige Zerstörungsprodukte der Gewebe zu.

Landi[5]) wiederholt 1896 die Versuche von W. Kochs, doch resultatlos. Untersuchungen am Darm mit künstlicher Zirkulation bringen ihn jedoch zur Ansicht, daß der Darm und nicht die Leber der Sitz dieses synthetischen Prozesses sei.

Finizio[6]) wiederum entscheidet sich ein Jahr später für die Leber, da bei einem Falle von Lebercirrhose nach Phenoldarreichung nur minimale Steigerung der gepaarten Schwefelsäure auftrat.

---

[1]) Baumann u. Christiani, Diese Zeitschrift, Bd. 2, S. 353.

[2]) W. Kochs, Pflügers Arch., Bd. 20, S. 64, u. Bd. 23, S. 161.

[3]) Bongers, Über Synthesen im Organismus der Vögel, Königsberg, Diss., 1887.

[4]) Krawkow, Zentralbl. f. med. Wissensch., 1892, S. 932.

[5]) Landi, Contributo allo studio della sintesi del' acido fenolsolforica nell' organisme. VII. Kongr. f. innere Med., Rom, 1896.

[6]) Finizio, Contributo alla conoscenza della sede della sintesi degli eteri solforici. Riv. chim. e. terap. facc., Bd. 8, 1897; ref. in Malys Jahresber., Bd. 27, S. 425.

In demselben Jahre noch wies Minkowski[1]) bei entleberten Gänsen Ätherschwefelsäure nach. Ebenso 1900 S. Lang,[2]) der eine merkliche Änderung in der Ausscheidung vor und nach der Leberexstirpation nicht finden konnte. Er hält es für nicht unwahrscheinlich, daß diese Oxydation eine allgemeine Funktion der Körpergewebe sei, und die Leber hierbei keine andere Rolle spiele als irgend ein anderes lebhaft funktionierendes Organ.

Embden und Glaessner[3]) dagegen glauben sich dahin aussprechen zu müssen, daß bei der Bildung der Ätherschwefelsäure bei weitem in erster Linie die Leber das in Betracht kommende Organ sei. Sie bedienen sich der Durchblutungsmethode an herausgenommenen überlebenden Organen von Hunden und zwar untersuchten sie Leber, Muskeln, Niere, Lunge und Darm. Außer in der Leber fanden sie noch geringe Mengen von gepaarter Schwefelsäure in Niere und Lunge. Die Muskulatur sei an der Synthese nicht nennenswert beteiligt; auch konnte für den Darm eine solche Beteiligung nicht nachgewiesen werden.

Schließlich liegt noch eine Untersuchung von Satta[4]) vor, der verschiedene Organe von mit Phenol vergifteten Hunden auf Gehalt an gepaarter Schwefelsäure prüft. Auf 1000 g Organ findet er bei Leber 0,318, Niere 0,031, Magen 0,024, Blutserum 0,021, Muskeln 0,0007 g. Darnach sieht auch er in der Leber die Hauptbildungsstätte und vermutet im Darm, Niere, Lunge und Magen nur geringe Synthesen.

Trotz dieser vielen Forschungen vermissen wir einheitliche wie überzeugende Resultate. Das liegt teils an nicht einwandsfreien Versuchsanordnungen, teils daran, daß sich Befunde, erhoben an Experimenten, außerhalb des Körpers nicht einfach auf den Organismus selbst übertragen lassen. Meist nun dreht es sich bei den Ergebnissen um Darm oder Leber und gerade dies letztere Organ wird auch in den verschiedenen Handbüchern der Physiologie als Bildungsstätte angegeben. Wäre dies richtig, dann müßte fraglos eine Ausschaltung dieses Organes im Organismus Ausfallserscheinungen in der Ätherschwefelsäureausscheidung mit sich bringen. Obgleich sich diese Fragestellung von selbst ergibt, wurde dennoch, abgesehen von Minkowskis

---

[1]) Minkowsky, Störung der Leberfunktion. Erg. d. allg. Path. u. path. Anatomie, 1887, S. 740, Fußnote.

[2]) S. Lang, Diese Zeitschrift, Bd. 29, S. 305.

[3]) Embden u. Glaessner, Hofmeisters Beiträge, Bd. 1, S. 310, 1902.

[4]) Satta, Arch. ital. de Biol., Bd. 49, S. 144, ref. in Jahresber. d. Tierchemie, 1908, Bd. 38, S. 587.

und Langs Leberexstirpation an Gänsen, sehr wenig zu ihrer Lösung beigetragen.

In der Anlegung der Eckschen Fistel in der Modifikation von Fischler haben wir jetzt ein brauchbares Verfahren für funktionelle Leberausschaltung, und so habe ich auf die Anregung und unter Beihilfe von Herrn Dr. Fischler versucht, zur Klärung der Frage nach der Bildungsstätte der Ätherschwefelsäure beizutragen.

Über die Folgen früherer Leberausschaltungsversuche bei Säugetieren liegen nur spärliche Erfahrungen vor, da nach der öfters geübten Leberexstirpation die Tiere meist schnell starben, ebenso binnen 1—2 Stunden nach Pfortaderunterbindung infolge der plötzlich hervorgerufenen gewaltigen Stauung. Oré[1]) suchte diese Gefahr durch Anlegung einer lockeren Fadenschlinge um die V. p. und langsame Thrombosierung zu umgehen. Aber Schiff[2]) wies nach, daß sich dabei weite Kollateralen entwickeln, die das Blut aus den Unterleibsgefäßen zu der Leber führen. Slosse[3]) unterband die Artt. coeliaca, mesenterica sup. e. inf. und schaltete dadurch Leber, Milz, Pankreas, Magen und Darm fast vollständig aus dem Kreislaufe aus. Leider kamen die Hunde binnen 5—14 Stunden ad exitum. Pick[4]) wiederum verätzte durch Schwefelsäureinjektion in den Ductus choledochus ausgedehnte Leberpartien und brachte sie so zum Absterben. Auch seine Hunde überlebten die Operation nur 24—48 Stunden. 1900 kamen Salaskin und Zaleski[5]) wieder auf die Exstirpation zurück, doch mit wenig Erfolg, da ihre Tiere nach 3—13 Stunden eingingen.

Alle diese Methoden stellen einen so folgenschweren und plötzlichen Eingriff dar, daß ihn die Tiere meist nicht lange überleben. Ihre Lebensdauer ist gewöhnlich zu kurz für brauchbare Versuche und die während dieser Zeit gefundenen Re-

---

[1]) Oré, Fonctions de la viene porte. Journ. de l'anatomie e. d. la phys., 1864, S. 556—565.

[2]) Schiff, Schweiz. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 1, S. 5.

[3]) Slosse, Arch. f. Phys. v. Du Bois Reymond, 1890.

[4]) Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 32, S. 382.

[5]) Diese Zeitschrift, Bd. 29, S. 517.

sultate sind wohl wegen der jähen Störung der ganzen Blutverteilung und der Stoffwechselvorgänge nicht allein auf die Leberausschaltung zu beziehen. Anders gestalten sich die Ergebnisse bei Hunden mit Eckscher Fistel. Diese Methode wurde 1877 von Eck[1]) publiziert. Sie besteht, wie bekannt, in der Anlegung einer Anastomose zwischen Vena portae und Vena cava und darauffolgender Ligatur der V. p. vor ihrem Eintritt in die Leber. Selbst noch eine Ligatur der Art. hep., wie sie Stolnikow[2]) dazufügte, wurde gut vertragen. Stolnikow glaubte sogar, die Leber könne trotzdem noch funktionieren, und erklärt dies durch Ernährung mittels rückläufigen Venenblutes, worauf früher schon einmal Cohnheim und Litten[3]) sowie Bernhard[4]) aufmerksam gemacht hatten. Die ersten umfangreichen Versuche mit «Eckschen» Tieren wurden aber erst 1892 unter Pawlow[5]) von Masen, Hahn und Nencki ausgeführt. Pawlow hatte die Technik zwar verbessert, aber selbst zur eigenen Zufriedenheit noch nicht gelöst. Er klagte noch über Bruch des zur Anastomosenbildung verwandten Silberdrahtes, über häufige Verblutung teils während der Operation, teils durch nachträgliche Lösung der Nähte. War der Prozentsatz der Sterblichkeit auch noch groß, so konnten dennoch diese Forscher eine Reihe von Resultaten zeitigen. Vor allem fiel ihnen auf, daß Eck-Hunde bei Fleischfütterung Intoxikationserscheinungen darboten, die sie auf eine Vergiftung mit Carbaminsäure, die normaliter in der Leber in Harnstoff umgewandelt wird, zurückführten. Weitere Versuche, die Technik zu verbessern, hatten wenig Erfolg. Erst 1909 fand Fischler,[6]) indem er zur Anastomosenbildung statt der starren Schere einen starken, dünnen Seidenfaden nach Art der Gilgischen Drahtsäge verwandte, eine Modifikation, die fast ganz die Blutungs-

[1]) Eck, Journ. f. Kriegsmed., 1877.

[2]) Stolnikow, Pflügers Arch., Bd. 28, S. 255.

[3]) Cohnheim u. Litten, Virchows Arch., Bd. 67, S. 153.

[4]) Bernhard, Vorlesung über Diabetes, 1878.

[5]) Pawlow, Massen, Hahn u. Nencki, Arch. f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 32, S. 161.

[6]) Fischler u. Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 61, S. 428.

gefahr beseitigte. Des weiteren erkannte Fischler[1]) 1910 die Ursache mancher unerklärlicher Todesfälle nach vollkommen gelungener Operation in einer Fettgewebsnekrose, die als Folge ungehemmter Einwirkung des frei gewordenen Pankreasfermentes auf die in ihrer Widerstandsfähigkeit herabgesetzte Leber auftritt. Konnte Fischler das Steapsin in der Leber mittels eigener Methode[2]) an seiner fettspaltenden Wirkung erkennen, so wurde die Anwesenheit des Trypsins durch den Erfolg aktiver Immunisierung mit käuflichem Trypsin (Grübler) erwiesen.

Was die quantitativen Schwefelbestimmungen betrifft, so haben wir jetzt auch bedeutend einfachere und genauere Verfahren. Die früher gebräuchlichen Methoden, wie wir sie bei Baumann,[3]) Salkowski,[4]) Schulze[5]) und anderen angegeben finden, sind zeitraubend und vielleicht auch ungenauer als die von Folin und Benedikt.

Das von uns eingeschlagene Verfahren gestaltet sich folgendermaßen: Der Harn wurde immer von früh 8 bis 8 gesammelt und meist auf Eiweiß und Zucker untersucht. Dann folgte die quantitative Bestimmung der Alkalischwefelsäure, der Gesamtschwefelsäure und des Gesamtschwefels. Die Differenz zwischen Gesamtschwefel und Gesamtschwefelsäure wurde als Neutralschwefel angesehen und die Differenz zwischen Gesamtschwefelsäure und an Basen gebundener Schwefelsäure (Alkalischwefelsäure) ergab die Ätherschwefelsäure. Die Analyse der Alkalischwefelsäure geschah nach Folins Vorschrift so: 25 ccm Harn wurden in einem Kolben von 250 ccm Inhalt mit 10 ccm HCl (1 : 4) versetzt und mit destilliertem Wasser auf 150 ccm aufgefüllt. Dazu kam tropfenweise 10 ccm $BaCl_2$ (5%). Nach mindestens einstündigem ruhigen Stehen wurde der Niederschlag in einem Goochtiegel abfiltriert, geglüht unter Exsikkator abgekühlt und gewogen. Methodisch sei bemerkt, daß ich zum Ausglühen der Goochtiegel auf Rat von Prof. C. G. L. Wolf,

[1]) Fischler, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 100, Sept. 1910.
[2]) Fischler, Beiträge zur allg. Path. u. path. Anatomie, Bd. 15, 1904.
[3]) Baumann, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 17, S. 122.
[4]) Salkowski, Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 346.
[5]) Schulz, Arch. d. ges. Physiol., Bd. 121, S. 114.

dem ich überhaupt sehr viele praktische Ratschläge verdanke, Makerbrenner benutzte, mit denen hohe Hitzegrade erzielt werden können. Ferner glühte ich die Tiegel in weißen Tonzylindern und vermied so größere Wärmeverluste.

Zur Bestimmung der Gesamtschwefelsäure wurde nach Folin der mit 10 ccm HCl (1 : 4) versetzte Harn vor dem Auffüllen mit Wasser eine halbe Stunde gekocht, dann genau so behandelt wie obige Analyse. Bei dem halbstündigen Kochen muß man immer sehr vorsichtig die Flamme korrigieren, da der Harn sehr leicht spritzt und so Verluste unvermeidlich sind. Zwar gab Folin an, den Erlenmeyer-Kolben mit einem Uhrglas zu bedecken, doch immerwährendes Tanzen des Uhrglases auf der Mündung des Kolbens ist die Folge und die Gefahr des Verlustes durch Überspritzen nicht behoben. Mir bewährte sich sehr gut ein etwa 1/2 Meter hohes Abzugsrohr, das mit geschliffenem Endstück gerade in den Hals des Kolbens paßt. Bei dem späteren Auffüllen auf 150 ccm wurde mit diesem Wasser das Rohr durchspült.

Zur Analyse des Gesamtschwefels benutzte ich eine Methode von Benedikt,[1]) die 1910 von C. G. L. Wolf und E. Oesterberg[2]) in der biochemischen Zeitschrift veröffentlicht wurde. Natürlich wurden immer Kontrollanalysen ausgeführt und der Harn so lange (unter Formol) aufbewahrt, bis die jeweiligen Versuchsreihen ihr Ende erreicht hatten.

Zunächst möchte ich die Frage untersuchen, ob nach Leberausschaltung eine Verminderung der Ätherschwefelsäure im Harn auftritt oder nicht. Lassen wir nämlich die Leber als Ort der Synthese gelten, dann müssen wir nach ihrer funktionellen Ausschaltung durch Anlegung einer Eckschen Fistel starke Verminderung der gepaarten Schwefelsäure im Harn erwarten. Spielt die Leber aber nicht die Hauptrolle dabei, dann dürfen sich die vor der Operation gefundenen Werte nicht viel ändern. Vorbedingung ist natürlich, daß die Ernährung die gleiche bleibt. Da Ecksche Hunde, wie oben S. 335 erwähnt, Fleischnahrung schlecht vertragen, wurden meine Ver-

[1]) Benedikt, Journ. of Biol. Chem., Bd. 6, S. 363, 1909.

[2]) C. G. L. Wolf u. Oesterberg, Biochem. Zeitschr., Bd. 29, H. 6.

suchstiere fleischarm mit 50 g Hundekuchen, 2—3 Brötchen, 1/2 Liter Milch, Reis und Kartoffeln ernährt. Dieselbe Nahrung wurde, wie gesagt, auch vor der Operation gegeben, um vergleichbare Werte zu bekommen.

Versuch 1.

Hund «Spitz», schwarzes, langhaariges, munteres Tier. Nachdem der Hund sich eine Reihe von Tagen an die oben genannte Nahrung gewöhnt hatte, begann der Versuch.

Am Tage vor der Operation (13. XI.) Bestimmung der Ätherschwefelsäure im Harn des noch normalen Tieres.

14. XI. Operation, typische Ecksche Fistel, gelingt gut. Dr. Fischler hatte die große Freundlichkeit, diese, wie auch die übrigen Operationen auszuführen.

15. XI. Tier ganz wohl; keinen Harn.

16. XI. Tier wohl, Analysen.

Tag 1911	Harnmenge	In $BaSO_4$ pro Harnmenge					Ätherschwefelsäure in %
		Gesamtschwefel	Gesamtschwefelsäure	Alkalischwefelsäure	Ätherschwefelsäure	Neutralschwefel	
13. XI.	770	2,7681	1,9496	1,8218	0,1278	0,8185	0,016
14. Operat.	180	1,0881	0,6436	0,5432	0,1004	0,4445	0,055
15.	—	—	—	—	—	—	—
16.	400	1,3280	0,0672	0,0256	0,0416	1,2608	0,010

Betrachten wir nun diese Werte, so finden wir, daß der nach der Operation gefundene Prozentsatz der Ätherschwefelsäure nicht viel nachsteht einem vorher beobachteten Werte. Da bei diesem Tiere an beiden Normaltagen (13. XI. und 14. XI.) schon starke Schwankungen auftraten, ist dieser Versuch gerade nicht sehr deutlich. Aber eine starke Reduktion ist jedenfalls nicht eingetreten. Klarer beweist dies der nächste Fall.

Versuch 2.

Hund «Ami» 9800 g.

Vom 2. II. bis 4. II. 1912 wurden Analysen des normalen Tieres gemacht. Am 9. II. folgte nach vorhergegangener Immunisierung mit Trypsin die Operation, die sich bei dem etwas schmalen Tiere schwieriger gestaltete. Dauer 1 3/4 Stunden.

10. und 11. II. etwas Erbrechen.

12. II. Tier wieder ganz wohl, frißt gut. Nach glatter Wundheilung Bestimmungen am 20. und 21. II., die den ersten an die Seite gestellt werden sollen.

Tag 1912	Harnmenge	In $BaSO_4$ pro Harnmenge					Ätherschwefelsäure in %
		Gesamtschwefel	Gesamtschwefelsäure	Alkalischwefelsäure	Ätherschwefelsäure	Neutralschwefel	
2. II.	725	3,0384	1,1542	0,9860	0,1682	1,8842	0,023
3.	420	3,3516	2,2134	2,0876	0,1258	1,1382	0,029
4.	680	2,7608	0,9828	0,8235	0,1593	1,7780	0,023
9. Operat.	—	—	—	—	—	—	—
20.	275	1,2744	0,4592	0,4319	0,0273	0,8152	0,0099
21.	400	2,2800	1,0992	0,9824	0,1168	1,1808	0,029

Vergleichen wir hier die Zahlen vor und nach der Operation, so finden wir vollkommene Übereinstimmung, woraus deutlich folgt, daß die funktionelle Leberausschaltung keinen Einfluß auf die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren hat. Bei beiden Tieren ergab der spätere Sektionsbefund einen vollständigen Verschluß der Pfortader an der Ligatur, eine genügend weite Anastomose sowie eine verkleinerte Leber, wie sie bei Eckschen Tieren immer gefunden wird.

Um nun die Leber nicht nur funktionell auszuschalten, sondern auch direkt zu schädigen, wurden folgende zwei Versuche unternommen. Zwei Eckschen Hunden wurde nach einer Reihe von Normaltagen alle zwei Tage 0,010 Phosphor mittels Schlundsonde verabreicht. Hierdurch sollte das Lebergewebe allmählich immer mehr geschädigt werden. Dadurch müssen die von ihr abhängigen Stoffwechselvorgänge immer steigende Ausfallserscheinungen zeigen. Betrachten wir uns daraufhin die Tabellen und die Kurven der beiden Hunde «Wolf» und «Flora», so bemerken wir, daß die Kurve der Ätherschwefelsäure absolut keine Tendenz zu fallen zeigt, sondern eher höhere Werte annimmt. Hieraus dürfen wir wohl abermals schließen, daß die Leber mit der Bildung von Ätherschwefelsäure nichts zu tun hat.

Tag 1911	Harnmenge	In $BaSO_4$ pro Harnmenge					Ätherschwefelsäure in %
		Gesamtschwefel	Gesamtschwefelsäure	Alkalischwefelsäure	Ätherschwefelsäure	Neutralschwefel	
				Hund «Wolf».			
19. X.	1300	3,8220	2,4064	2,0878	0,3186	1,4156	0,024
20.	840	2,9358	1,4606	1,2264	0,2342	1,4752	0,027
21.	370	1,1396	0,7229	0,6763	0,0466	0,4167	0,012
22.	1025	4,4593	1,3284	1,1644	0,1640	3,1309	0,016
23.	1430	2,6312	1,3556	1,2695	0,0861	1,2756	0,006
24.	1000	2,8700	1,4940	1,3220	0,1720	1,3760	0,017
25. Phosph.	1200	3,1850	1,7952	1,7832	0,0120	1,3898	0,001
26.	310	0,8928	0,5418	0,4921	0,0497	0,3510	0,016
27. »	900	2,9520	1,5192	0,9468	0,5724	1,4328	0,063
28.	570	1,8582	1,0054	0,8322	0,1732	0,8528	0,030
				Hund «Flora».			
18. X.	740	2,9526	1,6413	1,4341	0,2072	1,3112	0,028
19.	1300	4,1730	1,5990	1,4174	0,1816	2,5740	0,014
20.	830	2,7265	1,8011	1,6377	0,1633	0,9254	0,020
21.	830	3,8014	1,7363	1,5272	0,2091	2,0650	0,025
22.	350	1,6765	0,6176	0,5439	0,0707	1,0589	0,020
23.	1180	5,3979	3,3394	3,0255	0,3138	2,0585	0,027
24.	1112	6,2382	3,3033	2,8127	0,4906	2,9348	0,043
25. Phosph.	720	3,5136	2,2651	1,9987	0,2664	1,2484	0,037
26.	240	0,8028	0,4166	0,3451	0,0715	0,3861	0,029
27. »	810	5,3824	3,1428	2,7377	0,4050	2,1396	0,050
28.	200	0,8260	0,4896	0,4240	0,0656	0,3364	0,033
29. »	800	5,0200	3,1248	2,7200	0,4048	1,8952	0,050
30.	450	2,2882	1,2978	1,1313	0,1665	0,9904	0,037
31. »	380	2,6885	1,6872	1,4058	0,2814	1,0013	0,073
1. XI.	310	2,3668	1,5989	1,5860	0,0129	0,7689	0,0041
2. »	500	3,7575	2,6750	2,2520	0,4230	1,0825	0,084
3.	—	—	—	—	—	—	—
4. »	800	6,7280	5,4943	4,7776	0,7167	1,2337	0,089
5.	410	3,7455	2,2869	1,9425	0,3444	1,4583	0,081
6. »	460	3,9928	2,6208	2,1509	0,4699	1,3720	0,100

Noch auf eine dritte Art gelangte ich zur selben Ansicht. Ausgehend von der Erfahrung, daß Zuführung solcher Körper, die als Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden, eine Steigerung herbeiführen, richtete ich den nächsten Versuch so ein, daß ich demselben Tiere vor und nach der Operation die gleiche Dosis eines Phenolkörpers gab. Beruht nun die Ätherschwefelsäuresynthese auf einer spezifischen Tätigkeit der Leber, dann muß die vor der Operation zu erwartende Steigerung nach Anlegung der Eckschen Fistel ausbleiben.

Dem Hunde «Ami» wurden vor der Operation an zwei Tagen hintereinander 0,5 g Lysol per os eingeführt, ebenso an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nach Anlegung der Fistel. Außerdem erhielt der Hund noch Indol vor der Operation, um zu beobachten, ob die Ausscheidungsgröße nach Phenol- oder Indolgabe wesentlich verschieden ist. Tollens[1]) behauptet nämlich, per os eingeführtes Indol paare sich mit Schwefelsäuren, Phenol mit Glukuronsäure. Entsprechend dieser dem Indol zugeschriebenen Vorliebe zur Bindung mit Schwefelsäure war eine stärkere prozentuale Ausscheidung zu erwarten. Es wurde aber eine fast gleiche, eher sogar eine etwas niedrigere Ausscheidung beobachtet. Als Indolkörper benutzte ich α-Methylindol, das ich nach Emil Fischers[2]) Vorschrift aus Phenyhydrazin und Aceton selbst herstellte.

Verfolgen wir nun die Zahlen in der letzten Spalte dieser Tabelle, so sehen wir, daß nach der Lysolgabe am 17. I. und 18. I. die Ätherschwefelsäureausscheidung prozentual stark in die Höhe ging und zwar um das 5—6fache, ebenso nach Indolgabe. Dieser Befund war ja zu erwarten. Als das Tier aber nach der Fisteloperation am 21. II. und 22. II. wieder die gleiche Dosis Lysol erhielt, schnellte der Wert sogar um das 6—10fache in die Höhe. Die Leber ist also jedenfalls zur Synthese nicht nötig. Weiter traten aber merkwürdige Folgen ein. Während vorher diese Dosis sehr gut vertragen wurde, stellten sich jetzt bei der gleichen Menge schwere Vergiftungser-

[1]) Tollens, Diese Zeitschrift, Bd. 67, S. 138, 1910.

[2]) Emil Fischer, Anleitung zur Darstellung organischer Präparate.

scheinungen ein, die schließlich ad exitum führten. Näheres ersehe man aus dem Protokoll.

Hund «Ami».

Datum 1912	Harnmenge	In $BaSO_4$ pro Harnmenge					Ätherschwefelsäure in %
		Gesamtschwefel	Gesamtschwefelsäure	Alkalischwefelsäure	Ätherschwefelsäure	Neutralschwefel	
15. I.	400	1,4000	0,4144	0,3568	0,0576	0,9856	0,014
16.	950	3,2300	1,3604	1,2084	0,1520	1,8696	0,016
17. 0,5 Lysol	1100	3,2120	1,5532	1,4312	0,1220	1,6588	0,011
18. 0,5 »	600	1,9500	0,7008	0,3000	0,4008	1,2492	0,067
19.	600	2,0520	0,5472	0,2112	0,3360	1,5048	0,056
20.	600	3,1980	0,8952	0,8232	0,0720	2,3028	0,012
24. 0,5 Indol	850	2,3545	0,8840	0,7518	0,1322	1,4705	0,015
25.	900	4,6350	1,6056	0,9796	0,6260	3,0294	0,069
26.	450	1,6965	0,5112	0,4302	0,0810	1,1853	0,018
Nach der Operation.							
21. II. 0,5 Lysol	400	2,2800	1,0992	0,9824	0,1168	1,1808	0,029
22. 0,5 »	500	3,0000	1,2620	0,6420	0,6200	1,7380	0,124
23.	300	1,5300	0,8700	0,1368	0,7332	0,6600	0,245
24.	175	1,1900	0,5103	0,3437	0,1666	0,6797	0,095

23. II. Nachmittags treten Krämpfe auf. Gegen Abend tobt das Tier im Käfig, versucht zu beißen und fährt gegen jede sich nähernde Person los.

24. II. Früh klonische Krämpfe in vorderen Extremitäten. Hintere Extremitäten gelähmt, wedelt aber noch mit dem Schwanze und leckt. Seine Aufmerksamkeit kann erregt werden. Temperatur 40°.

Abends keine Krämpfe mehr, nur Lähmung der hinteren Extremitäten. Tier bewegt sich mittels Vorderbeinen und schleppt Hinterkörper auf dem Boden nach.

25. II. Liegt auf der Seite und zuckt beständig im Bereich der vorderen Extremitäten, des Halses und Kopfes. Sensorium benommen. Erbricht.

26. II. Befund derselbe. Temperatur 37,5°. Subcutane Injektion von 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Warmes Bad. Pupillen starr.

27. II. Starb früh. Sektion zeigte den Befund einer gut gelungenen Operation. Todesursache konnte dem Sektionsbefund nicht entnommen werden.

Fraglos haben wir es hier mit Vergiftungserscheinungen zu tun, die infolge der Lysolgabe auftraten. Da bei derselben

Dosis vor funktioneller Leberausschaltung nichts dergleichen auftrat, darf man diese Reaktion des Tierorganismus nachher wohl auf den Ausfall der Lebertätigkeit beziehen. Jedenfalls wirkt die Leber entgiftend auf diese Stoffe. Bei der Suche nach der Art dieses Vorganges läge es ja nahe, an die Ätherschwefelsäuresynthese zu denken, aber daß gerade sie nicht der springende Punkt ist, sehen wir daran, daß wir ja eine bedeutend vermehrte Ausscheidung von Ätherschwefelsäure im Harn finden. Diese Synthese geht eben unabhängig von der Leber vor sich. Hier muß also der Leber eine entgiftende Eigenschaft ganz anderer Art innewohnen, die wir noch nicht näher kennen.

Es wurde sofort die Darreichung von Lysol an einem anderen Eck-Hund wiederholt, nur mit dem Unterschiede, daß wir die zweite Lysolgabe nicht Tags darauf, sondern erst nach dem Abklingen der ersten gaben, um nicht abermals das Tier zu töten. Die nächste Tabelle zeigt uns diesen Versuch. Wir erkennen hier wieder sehr deutlich die starke Steigerung der Ausscheidung nach Lysolgabe.

Hund «Schnauzer» III.

Datum 1912	Harnmenge	In $BaSO_4$ pro Harnmenge					Ätherschwefelsäure in %
		Gesamtschwefel	Gesamtschwefelsäure	Alkalischwefelsäure	Ätherschwefelsäure	Neutralschwefel	
28. II. 0,5 Lysol	650	2,5675	1,0582	0,9230	0,1352	1,5093	0,021
29.	450	2,5470	0,6480	0,0612	0,5668	1,8990	0,130
1. III.	400	1,6240	0,5920	0,4752	0,1168	1,0320	0,029
2. —	—	—	—	—	—	—	—
3.	300	1,5000	1,2336	1,1796	0,0540	0,2664	0,018
4.	550	3,6025	1,8326	1,6510	0,1816	1,7699	0,033
5. 0,5 Lysol	275	1,5930	1,0665	0,9900	0,0755	0,5265	0,027
6.	400	2,0720	0,9312	0,2400	0,6912	1,1408	0,172
7.	400	2,1000	0,6576	0,5424	0,1152	1,4524	0,029
8.	700	1,4840	1,1392	1,0528	0,0864	0,3448	0,012

Bei diesem Tiere wurden so schwere Nebenwirkungen nicht beobachtet. Das vorher gutmütige und zutrauliche Tier

änderte sich nur insofern, als daß es nach der Gabe zwei Tage lang sehr aggressiv und ungemütlich wurde. Es fleschte bei jeder Annäherung die Zähne, fuhr gegen die vordere Käfigwand los und versuchte zu beißen. Nach kurzer Zeit schwanden aber diese Symptome.

Auch auf Grund dieser Versuche kommen wir zu der Ansicht, daß die Leber zur Synthese der Ätherschwefelsäurebildung nicht nötig ist.

Um zu untersuchen, wie sich unter diesen Verhältnissen die Beeinflußbarkeit vom Darme aus gestaltet, wurden eine Reihe von Versuchen mit Salzsäure, Opium, Kalomel, Sublimat, per os und subcutan, sowie Sulfoharnstoff angestellt.

Nach Salzsäuregabe konnte ich gar keine Änderung in der Ausscheidungsgröße der Ätherschwefelsäure hervorrufen und trete der Ansicht v. Noordens bei, daß die Salzsäure wenig oder gar keinen Einfluß auf die Darmfäulnis hat.

Nach Verabreichung von Opium (2 × 20 Tropfen Tct. op. simpl.) trat am zweiten Tage eine Steigerung in der Ätherschwefelausscheidung auf. Da auch der Stuhl am Tage der Opiumgabe, sowie am nächsten, sehr minimal war, ist die Vermehrung wohl auf die durch die Obstipation gesetzten günstigen Bedingungen zur Eiweißfäulnis zurückzuführen, worauf ja schon v. d. Velden,[1]) wie oben erwähnt, hinweist.

Versuchstag	Harnmenge	Alkalischwefelsäure		Ätherschwefelsäure		Neutralschwefel	
		in $BaSO_4$	%	in $BaSO_4$	%	in $BaSO_4$	%
1 Opium	620	1,6438	0,265	0,0525	0,0084	0,8457	0,136
2	—	—	—	—	—	—	—
3	850	1,1150	0,130	0,1090	0,0128	2,2335	0,262
4	410	0,5986	0,146	0,0164	0,0040	2,7634	0,674

Den nächsten Versuch machte ich mit Kalomel, indem ich dem Versuchstiere 0,2 g Kalomel in Milch gab.

[1]) v. d. Velden, Virchows Arch., Bd. 70, S. 343.

Versuchstag	Harnmenge	Alkalischwefelsäure in $BaSO_4$	Alkalischwefelsäure %	Ätherschwefelsäure in $BaSO_4$	Ätherschwefelsäure %	Neutralschwefel in $BaSO_4$	Neutralschwefel %	
1 0,2 HgCl	410	0,6150	0,146	0,0164	0,004	2,7634	0,674	0
2	420	0,3847	0,085	0,0252	0,006	0,7897	0,188	Albumen
3	530	0,8522	0,140	0,1081	0,020	0,7749	0,146	»
4	380	0,3496	0,092	0,5487	0,144	0,2911	0,076	sehr viel
5	270	0,5994	0,222	0,0465	0,017	0,6336	0,234	wenig
6	430	0,2064	0,048	0,1410	0,032	1,6521	0,384	0
7	480	0,6019	0,125	0,0192	0,004	1,3857	0,288	0

Die erwartete Verminderung, sei es durch desinfizierende, sei es durch laxierende Wirkung, blieb aber aus; dagegen setzte Tags darauf geringe Steigerung ein, die an den nächsten zwei Tagen erheblich zunahm, um allmählich in 3 Tagen wieder zu verschwinden. Zugleich fand sich im Harn Albumen, deren Menge der Ausscheidungsgröße der Ätherschwefelsäure ziemlich parallel ging. Es war also eine Nierenreizung eingetreten. Da nun keineswegs eine Vermehrung oder Konsistenzänderung in den Faeces des Versuchstieres eintrat, auch keine konsekutive Diurese, ist wohl auch hier eine Reizung der Darmschleimhaut durch die dem Kalomel bei größeren Gaben innewohnende, dem Sublimat ähnliche Giftwirkung anzunehmen. Für das 8200 g schwere Versuchstier waren 0,2 g Kalomel vielleicht etwas viel. Ob durch diese Reizung die Darmschleimhaut «durchgängiger» geworden ist, für die Eiweißspaltprodukte oder für die schon gebildete Ätherschwefelsäure, oder ob in der «Durchlässigkeit» der Niere der Grund liegt, läßt sich hiernach nicht entscheiden. Wahrscheinlich ist es, daß die Darmreizung die Hauptrolle dabei spielt, analog dem nächsten Versuche mit Sublimat per os.

Einem Versuchstiere wurde mehrmals 0,2—0,5 g $HgCl_2$ per os gegeben.

In der Tabelle finden wir den jedesmal darnach erfolgenden Anstieg der Ätherschwefelsäure. Vom 11. I. bis 16. I. konnten keine Analysen gemacht werden, da der Harn mit blutigem dünnflüssigem Kot vermischt war. Am 19. I. starb

Versuchstag 1911		Harnmenge	Alkalischwefelsäure in $BaSO_4$	%	Ätherschwefelsäure in $BaSO_4$	%	Neutralschwefel in $BaSO_4$	%
15. XII.	0,33 $HgCl_2$	480	0,6019	0,125	0,0192	0,0040	1,3857	0,288
16.		325	0,4972	0,155	0,0338	0,0105	1,9715	0,616
17.		730	0,4926	0,067	0,0768	0,0105	1,5768	0,216
18.		590	0,4815	0,081	0,0458	0,0077	2,4934	0,422
19.	0,2 $HgCl_2$	190	0,6025	0,317	0,0446	0,0232	0,1944	0,102
20.		250	0,7980	0,319	0,0894	0,0357	0,3674	0,177
21.		550	7,5944	1,380	0,6248	0,1126	0,9053	0,164
22.		800	0,1568	0,019	0,5874	0,0734	1,1248	0,140
23.		700	0,7280	0,104	0,0320	0,0045	2,1380	0,305
1912								
3. I.	0,3 $HgCl_2$	120	0,6144	0,512	0,0336	0,0280	0,1958	0,163
4.		240	0,3072	0,256	0,0756	0,0315	0,4452	0,185
5.		170	0,7222	0,424	0,1564	0,0920	0,5919	0,348
6.		110	0,6450	0,586	0,0642	0,0583	0,3897	0,354
7.		475	1,0298	0,219	0,0356	0,0075	1,6516	0,351
8.	0,5 $HgCl_2$	310	0,6448	0,208	0,0298	0,0096	1,0893	0,351
9.		270	0,2160	0,080	0,0702	0,0260	0,5508	0,204
10.		unbrauchbar	—	—	—	—	—	—
19.	†	30 aus Blase	0,1962	0,654	0,0234	0,0780	0,1842	0,614

das Tier, nachdem es vom 16. I. ab anurisch war. Es wurde noch eine Analyse mit dem in der Blase gefundenen Harn gemacht. Die starke Steigerung bei den ersten zwei Versuchen ist wohl durch direkte Darmschädigung entstanden. Bei den späteren zwei Versuchen ist der Anstieg geringer, da jedenfalls hier schon eine bedeutende Nierenschädigung bestand, wie aus den geringen Harnmengen und der später einsetzenden Anurie hervorgeht.

Unterstützt wird dieser Befund durch zwei Versuche mit subcutaner Injektion von Sublimat. Zuerst wurde einem 9000 g schweren Hunde, «Schnauzer I», 0,3 g $HgCl_2$ subcutan in 100 cm physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Das Tier starb Tags

darauf. Die absolute Ausscheidung war fast gleich, nur prozentualiter war sie geringer.

Bei einem zweiten Tiere («Schnauzer II») wurde nur 0,1 g $HgCl_2$ eingespritzt. Hier trat deutliche Verminderung auf und nach dem dritten Tage Anurie, bis zu dem drei Tage später eintretenden Tode.

Bei dieser subcutanen Einführung trat gleichzeitig oder früher als im Darme eine Nierenschädigung ein, die die Ausscheidung ihrerseits beeinflußte.

Versuchstag 1912	Harnmenge	Alkalischwefelsäure in $BaSO_4$	Alkalischwefelsäure %	Ätherschwefelsäure in $BaSO_4$	Ätherschwefelsäure %	Neutralschwefel in $BaSO_4$	Neutralschwefel %
			«Schnauzer I.»				
1. 0,3 $HgCl_2$ subcutan	220	0,1411	0,064	0,1445	0,0630	1,1004	0,500
2.	550	1,2672	0,230	0,1584	0,0288	2,3391	0,425
			«Schnauzer II.»				
9. I. 0,1 $HgCl_2$ subcut.	500	0,7730	0,154	0,1920	0,0384	0,5750	0,115
10.	320	0,2202	0,068	0,0550	0,0170	0,4672	0,146
11.	650	0,4368	0,067	0,0156	0,0025	0,6786	0,104
12.	60	0,1140	0,190	0,0012	0,0020	0,1944	0,324

Schließlich untersuchte ich noch in Anlehnung an die im Januarheft dieser Zeitschrift 1912 erschienene Arbeit von Kenji Kojo aus dem Berl. path. Institut den Einfluß von Sulfoharnstoff. Kenji Kojo[1]) fand vermehrte Ätherschwefelsäureausscheidung nach Darreichung von Sulfoharnstoff und anderen Schwefelkörpern. Ich gab einem 9000 g schweren Hunde «Foxel» am ersten Tage 2,0 g Sulfoharnstoff per os, den er aber schlecht vertrug. Das Tier winselte, wohl aus Schmerz, und fraß wenig. Am nächsten Tage erhielt es nur 1,5 g, was es gut vertrug. Abgesehen von einer Verminderung der Ausscheidung nach der ersten Gabe, was vielleicht auf geringere Nahrungsaufnahme zurückzuführen ist, trat an den nächsten Tagen eine 4 Tage lang anhaltende gesteigerte Ausscheidung auf. Man muß wohl annehmen, daß der zugeführte Sulfoharnstoff im Organismus

[1]) Kenji Kojo, Diese Zeitschrift, Bd. 76, 2. u. 3. Heft.

dazu dient, die Schwefelsäure zu bilden, mit der sich die Eiweißspaltprodukte paaren.

«Foxel».

Versuchstag 1912		Harnmenge	Alkalischwefelsäure		Ätherschwefelsäure		Neutralschwefel	
			in $BaSO_4$	%	in $BaSO_4$	%	in $BaSO_4$	%
30. I.	2,0 Sulfoharnstoff	700	1,0052	0,143	0,0644	0,0092	3,3054	0,472
31.	1,5 »	450	0,4356	0,097	0,0162	0,0036	2,0547	0,456
1. II.	. . . . .	550	1,1506	0,209	0,1452	0,0270	5,0457	0,917
2.	. . . . .	725	0,9860	0,130	0,1682	0,0230	1,8842	0,261
3.	. . . . .	420	2,0876	0,497	0,1258	0,0290	1,1382	0,271
4.	. . . . .	680	0,8235	0,121	0,1593	0,0230	1,7780	0,261

Bei diesen Versuchen, die Ausscheidungsgröße zu beeinflussen, läßt sich ihre Wirkungsweise nicht genau feststellen. Bei Opiumgabe bestehen folgende Möglichkeiten: Es kann durch längeres Verweilen des Darminhaltes im Organismus sowohl die Bildung der Eiweißspaltprodukte, sowie die Bindungsmöglichkeit dieser Stoffe mit Schwefelsäure, analog dem Sulfoharnstoffversuch, oder auch die Resorptionsmöglichkeit gefördert werden.

Dieselben Überlegungen gelten auch bei Kalomel und Sublimat per os. Ob hierbei die Eiweißspaltprodukte selbst vermehrt in den Organismus übergehen, oder die schon synthetisierte Ätherschwefelsäure, ist unentschieden.

Diese Unsicherheit hängt eben unmittelbar mit der jetzt im Vordergrund stehenden Frage zusammen, ob die Synthese, nachdem im ersten Teile der Untersuchungen eindeutig festgestellt wurde, daß eine Synthese in der Leber jedenfalls keine ausschlaggebende Rolle spielen kann, etwa nur im Darm oder im gesamten Organismus statthat. Zu lösen vermochte ich diese Frage nicht, doch kann man zugeben, daß die Möglichkeit zur Synthese überall im Körper besteht (auch in der Leber), vornehmlich aber wohl im Darm, so lange wir den Darm als einzige Bildungsstätte der hierbei in Betracht kommenden Eiweißspaltprodukte noch ansehen müssen.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Lade, wurde am 20. Dezember 1887 zu Wiesbaden, Kreis Wiesbaden, als Sohn des am 4. Januar 1905 verstorbenen Hofapothekers Dr. phil. August Lade und seiner Ehefrau Antonie, geborenen Bauer, geboren und in der evangelischen Religion erzogen. Ostern 1894 trat ich in die vierklassige, nassauische Vorschule und 1898 in das königliche humanistische Gymnasium zu Wiesbaden ein. Ostern 1907 bestand ich das Abiturientenexamen. Zum Studium der Medizin bezog ich im 1. und 2. Semester die Universität München. Sommer 1908 studierte ich in Kiel und ab Herbst 1908 ein Jahr lang in Freiburg i. B., wo ich auch am 2. August 1909 das Physikum bestand. Winter 1909/10 war ich in Straßburg i. Els. und diente dort zugleich ein halbes Jahr bei der Waffe in der 3. Batterie 1. Ober-Elsässischen Feldartillerie-Regiments Nr. 15. Sommer-Semester 1910 war ich in München und Winter 1910/11 in Berlin. Ostern 1911 zog ich nach Heidelberg, wo ich das 9. und 10. Semester studierte. Am 1. Mai 1912 beendete ich das medizinische Staatsexamen.

Heidelberg, den 8. Mai 1912.